

⑫ 公開特許公報(A)

平3-130216

⑤Int. Cl.⁵

A 61 K 31/05
31/085
31/09
31/12
31/36
// C 07 D 317/64
319/18

識別記号

ABJ
ADD

庁内整理番号

7252-4C
7252-4C
7252-4C
7252-4C
7475-4C
7822-4C
7822-4C

⑬公開 平成3年(1991)6月4日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全16頁)

⑭発明の名称 骨吸収抑制剤

⑮特 願 平2-167984

⑯出 願 平2(1990)6月25日

優先権主張 ⑰平1(1989)7月21日⑱日本(JP)⑲特願 平1-190158

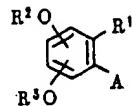
⑳発明者 左右田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号
㉑発明者 津田 昌夫 兵庫県神戸市東灘区森北町5丁目7番12号
㉒発明者 大塩 春治 兵庫県宝塚市花屋敷荘園3丁目4番23号
㉓出願人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
㉔代理人 弁理士 竹内 卓

明 細 書

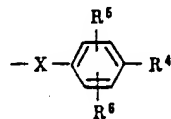
1. 発明の名称 骨吸収抑制剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中、R¹は水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基または置換されていてもよい水酸基を、R²およびR³は同一または異なって水素または置換されていてもよいアルキル基を示すか、またはR²OとR³Oが隣接するときR²とR³が互いに連結して式-(CH₂)_n-〔式中、nは1または2を示す〕で表される基を形成することを示し、Aは水素または式



(R⁴は水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、または、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を、R⁵およびR⁶は同一または異なって水素または置換されていてもよい水酸基を示すか、または、隣接するR⁴とR⁵またはR⁴とR⁶とが互いに連結して式

-O(CH₂)_mO-〔式中、mは1または2を示す〕で表される基を形成することを示し、Xは-CH₂-または-CO-を示す。)を示す。)で表されるベンゼン誘導体を含有する骨吸収抑制組成物。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は骨吸収抑制活性を有するベンゼン誘導体を有効成分として含有してなる骨粗鬆症予防治療剤に関する。

(従来の技術)

骨粗鬆症は、骨の量的減少がある程度以上になって、そのために何らかの症状または危険を起こ

している病的状態あるいは疾患である。その主要症状は脊椎の後彎、腰背骨ならびに椎体、大腿骨頭部、橈骨下端、肋骨、上腕骨上端等の骨折である。その原因は内分泌及び栄養の障害等多様である。従来、治療薬としてはエストロゲン剤、カルシトニン、ビタミンD及びカルシウム剤等が投与されている。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、上記の治療薬を投与する場合、投与対象が限定されたり、効果が不確実である場合もあり十分な効果が得られていない。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは、骨に直接作用して骨吸収を抑制する、より一般的な薬剤の開発を目的として鋭意研究を行った結果、下記一般式(I)で表されるベンゼン誘導体が骨に直接作用してすぐれた骨吸収抑制作用を示すことを見だし本発明を完成した。

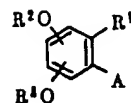
すなわち本発明は、

一般式(I)

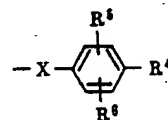
は、隣接する R^4 と R^5 または R^4 と R^5 とが互いに連結して式 $-O-(CH_2)_m-O-$ (式中、 m は1または2を示す) で表される基を形成することを示し、 X は $-CH_2-$ または $-CO-$ を示す。) を示す。) で表されるベンゼン誘導体を含有する骨吸収抑制組成物に関する。

R^1 で示される置換されていてもよいアルキル基のアルキル基としては炭素数1~10の直鎖状、分枝状、環状いずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあげられる。

R^1 で示される置換されていてもよいアルケニル基のアルケニル基としては炭素数2~10の直鎖状、分枝状、環状いずれでもよく、例えばアリル(allyl)、ビニル、クロチル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセ



(式中、 R^1 は水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基または置換されていてもよい水酸基を、 R^2 および R^1 は同一または異なって水素または置換されていてもよいアルキル基を示すか、または R^2O と R^1O が隣接するとき R^2 と R^1 が互いに連結して式 $-(CH_2)_n-$ (式中、 n は1または2を示す) で表される基を形成することを示し、 A は水素または式



(R^4 は水素、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、または、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を、 R^5 および R^5 は同一または異なって水素または置換されていてもよい水酸基を示すか、また

ン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-メチル-2-プロペン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等があげられる。

R^1 で示される置換されていてもよい水酸基としては、水酸基およびこの水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アラキルオキシ、アシルオキシなどに加えてアリーロキシがあげられる。該アルコキシとしては、炭素数1~10のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシなど)が好ましい。該アルケニルオキシとしては、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、

2-シクロヘキセニルメトキシなど炭素数1~10のものが、該アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)があげられる。該アシルオキシとしては、炭素数2~4のアルカノイルオキシ(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチルオキシ、iso-ブチルオキシなど)が好ましい。該アリールオキシとしてはフェノキシ、ナフチルオキシなどの炭素数6~10のものがあげられる。

R²およびR³で示される置換されていてもよいアルキル基のアルキル基としては炭素数1~10の直鎖状、分枝状、環状いずれでもよく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあげられる。

R²OとR³Oとが互いに隣接しているときは、R²

ジアルコキシホスホリル基、芳香族基または複素環基を示すか、あるいは互いに連結し、窒素原子と共に環を形成していてもよい)で表されるものが挙げられる。

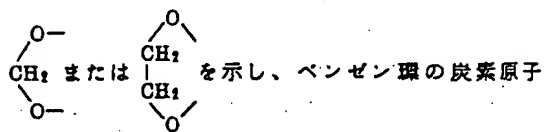
R⁵およびR⁶で示される置換されていてもよい水酸基としては、前記R¹について記したものが挙げられる。

R⁴が置換されていてもよい水酸基を表すとき、隣接するR⁴とR⁵またはR⁴とR⁶とが互いに連結して式-O-(CH₂)_mO-(式中、mは1または2

を示す)で表される基 $\left(\begin{array}{c} \text{O}- \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{O}- \end{array} , \begin{array}{c} \text{O}- \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{O}- \end{array} \right)$ を形成していてもよい。

R⁷で示される置換されていてもよいアルキル基のアルキル基としては前記R¹について記した炭素数1~6のものが挙げられる。R⁷で示される置換されていてもよいアラルキル基のアラルキル基としてはフェニル-C₁₋₄アルキル(例、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル等)が、

とR⁸とが連結して、-(CH₂)_n- (式中、nは1または2を示す)で示される基を形成していてもよく、かかる場合R²OとR³Oとは



とともに5または6員環を形成する。

R⁴で示される置換されていてもよいアルキル基のアルキル基および置換されていてもよい水酸基としては前記R¹について記したものがあげられる。

R⁴で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては-COOR⁷(式中、R⁷はそれぞれ置換されていてもよいアルキル基、アラルキル基、芳香族基または複素環基を示す)で表されるものが挙げられる。

R⁴で示されるアミド化されていてもよいカルボキシル基としては-CON(R⁵)(R⁶)(式中、R⁵およびR⁶は、同一または異なって水素、それぞれ置換されていてもよいアルキル基、アラルキル基、

置換されていてもよい芳香族基の芳香族基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等のC₆₋₁₄アリールが挙げられる。

R⁷で示される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、たとえば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5~7員複素環基、2~4個の窒素原子を含む5~6員複素環基、1~2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5~6員複素環基があげられ、これらの複素環基は2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。

上記の複素環基の具体例としては、たとえば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリド〔2, 3-d〕ピリミジル、ベンゾピラニル、1, 8-ナフチリジル、1, 5-ナフチリジル、1, 6-ナフチリジル、1, 7-ナフチリジル、キノリル、

チエノ(2, 3-b)ピリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、ピロリジニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノなどがあげられる。

R²およびR³で示されるそれぞれ置換されていてもよいアルキル基、アラルキル基、芳香族基または複素環基はR⁷で示したものが挙げられる。

R²およびR³で示される置換されていてもよいジアルコキシホスホリル基としては、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル等があげられる。

R²とR³は、また、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を含んでいてもよい炭素鎖で互いに連結して5~7員環を形成していてもよく、かかる環は、酸アミドの窒素原子とともに形成される5~7員環を表す。これらの環としては、例えば、モルホリン、ピペリジン、チオモルホリン、ホモピ

ペリジン、ピペリジン、ピロリジン、チアゾリジン、アゼピン等があげられる。

基、炭素数1~6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)などがあげられ、置換基の数は1~3個が好ましい。

R¹について置換されたアルケニルの具体例としては、例えば2, 2-ジクロロビニル、3-ヒドロキシ-2-プロペン-1-イル、2-メトキシビニルなどがあげられる。

上記R¹で示される置換されていてもよい水酸基における置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)などがあげられ、置換基の数は1~3個が好ましい。

R¹について置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシ、4

クロロフェノキシなどがあげられる。

R²またはR³で示される置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)などがあげられ、置換基の数は1~3個が好ましい。

R¹について置換されたアルキルの具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、2, 2-ジメトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチルなどがあげられる。

上記R¹で示される置換されていてもよいアルケニルにおける置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸

基、炭素数1~6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)などがあげられ、置換基の数は1~3個が好ましい。

R²またはR³で示される置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)などがあげられ、置換基の数は1~3個が好ましい。

R²またはR³について置換されたアルキルの具体例としては、例えばトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、2, 2-ジメトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチルなどがあげられる。

上記R¹で示される置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、

炭素数1～6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ジアルコキシホスホリル(ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル等)などがあげられ、置換基の数は1～3個が好ましい。

R^4 について置換されたアルキルの具体例としては、例えばトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、2, 2-ジメトキシエチル、2, 2-ジエトキシエチル、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、2-ジエトキシホスホリルエチルなどがあげられる。

上記 R^4 , R^5 または R^6 で示される置換されていてもよい水酸基における置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、

トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、2-メトキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-メトキシプロピル、3-ジエトキシホスホリルプロピルなどが挙げられる。

R^7 で示される置換されていてもよいアラルキル基における置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ジアルコキシホスホリル基、ホスホノ基などがあげられ、置換基の数は1～3個が好ましい。

R^7 について置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-フルオロベンジル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2, 4-ジフルオロベンジル、4-(2-メトキシフェニル)ブチル、4-ジエトキシホスホリルベンジルなどが挙げられる。

上記 R^7 で示される置換されていてもよい芳香族基における置換基としては、たとえばハロゲン

水酸基、炭素数1～6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)などがあげられ、置換基の数は1～3個が好ましい。

R^4 , R^5 および R^6 について置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エトキシなどがあげられる。

R^7 で示される置換されていてもよいアルキル基における置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ジアルコキシホスホリル基、ホスホノ基などがあげられ、置換基の数は1～3個が好ましい。

R^7 について置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、2, 2, 2-

(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アルキル、ハロアルキル、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ、炭素数1～10のアシル、炭素数1～6のアルキルまたは炭素数1～10のアシルで置換されていてもよいアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、炭素数1～6のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、エトキシカルバモイル、ジプロピルカルバモイル等)、炭素数1～6のアルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、モノまたはジアルコキシホスホリル基、モノまたはジアルコキシホスホリルアルキル基、ホスホノ基、前記した複素環基などがあげられ、置換基の数は1～3個が好ましい。 R^7 について置換された芳香族基の具体例としては、たとえば4-クロロフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル、3-トリフルオロメチルフェニル、

4-ヒドロキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-プロピオニルフェニル、4-シクロヘキサニルカルボニルフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-ベンゾイルアミノフェニル、4-ジエトキシカルバモイルフェニル、4-tert-ブトキシカルボニルフェニル、4-ジエトキシホスホリルフェニル、4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、4-(2-ジエトキシホスホリルエチル)フェニル、2-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、3-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、4-ジプロポキシホスホリルフェニルなどがあげられる。

R¹で示される置換されていてもよい複素環基における置換基としては、たとえばハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アルキル、ハロアルキル、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ、

キサゾリル、3-フェニル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-アセチルアミノ-2-ピリミジル、3-メチル-2-チエニル、4, 5-ジメチル-2-フラニル、4-メチル-2-モルホリル等があげられる。

上記R²またはR³で示される置換されていてもよいアルキル基における置換基、置換されていてもよいアラルキル基における置換基、置換されていてもよい芳香族基における置換基および置換されていてもよい複素環基における置換基としては、それぞれR¹で示したものに加えて、ジアルコキシホスホリル基(例、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル等)があげられる。またそれらの具体例としてもそれぞれR¹で示したものに加えて2-ジエトキシホスホリルエチル、3-ジメトキシホスホリルプロピル、4-ジエトキシホスホリルフェニル、4-ジメトキシホスホリルメチルフェニル等があげられる。

炭素数1~10のアシル、炭素数1~6のアルキルまたは炭素数1~10のアシルで置換されていてもよいアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、炭素数1~6のアルキルで置換されていてもよいカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、エトキシカルバモイル、ジプロピルカルバモイル等)、炭素数1~6のアルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、モノまたはジアルコキシホスホリル基、モノまたはジアルコキシホスホリルアルキル基、ホスホノ基、前記した複素環基などがあげられ、置換基の数は1~3個が好ましい。R¹について置換された複素環基の具体例としては、たとえば5-クロロ-2-ピリジル、3-メトキシ-2-ピリジル、5-メチル-2-ベンゾチアゾリル、5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル、3-フェニル-5-イソキサゾリル、4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-オ

上記化合物(I)のうち、例えば次の化合物は文献公知である。

• 3, 4-メチレンジオキシフェノール

: Beilstein 19, 66.

• 3, 4-メチレンジオキシトルエン

: Beilstein 19(1), 614.

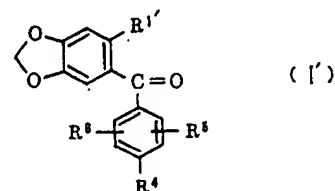
• 5-アリル-1, 3-ベンゾジオキソール

(サフロール): Beilstein 19, 39.

• 1, 3-ベンゾジオキソール

: Beilstein 19, 20.

また、化合物(I)のうち、例えば式

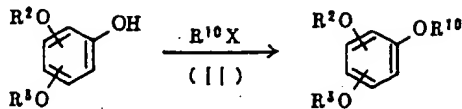


[式中、R¹'はC₁-4アルキル基を、R⁴、R⁵及びR⁶は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物は新規化合物であり、好ましい効果を有し

ている。

また、上記化合物(I)は例えば次の様にして製造できる。すなわち

A 法

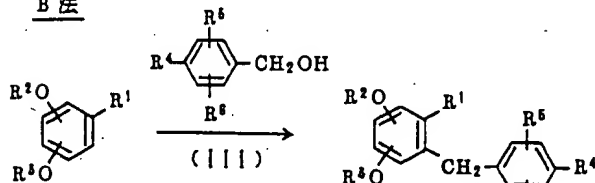


(I-1)

(I-2)

(式中、 R^1 および R^2 は前記と同意義を示し、 R^{10} はそれぞれ置換されていてもよいアルキル、アラルキルまたはアルケニル基を、 X は脱離基を表す)

B 法

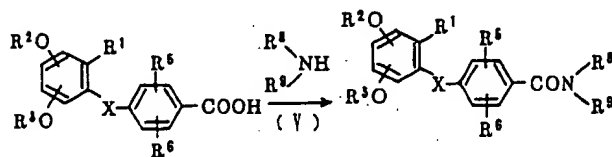


(I-3)

(I-4)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記と同意義を示す。)

E 法

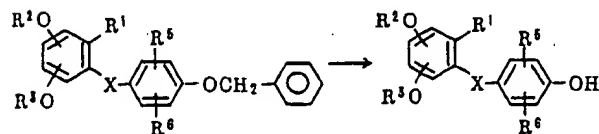


(I-7)

(I-8)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 および X は前記と同意義を示す)

F 法

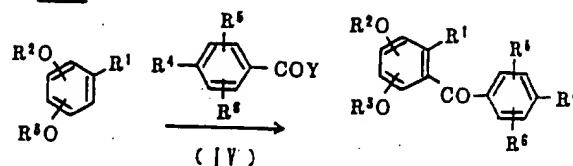


(I-9)

(I-10)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 および X は前記と同意義を示す)

C 法

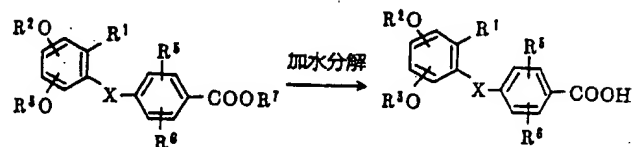


(I-3)

(I-5)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は前記と同意義を示し、 Y は水酸基またはハロゲン原子を表す)

D 法

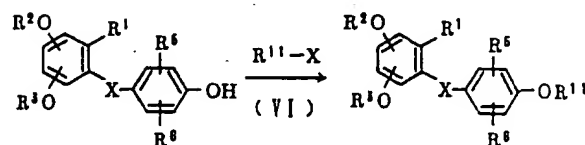


(I-6)

(I-7)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および X は前記と同意義を示す)

G 法



(I-10)

(I-11)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 および X は前記と同意義を、 R^{11} はそれぞれ置換されていてもよいアルキル、アラルキルおよびアルケニルを示す)

上記式中 R^{10} および R^{11} で示される、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルおよびアラルキル基は前記 R^1 、 R^2 で例示されたものと同様のものをそれぞれ示す。 X で示される脱離基としてはハロゲン(例、塩素、臭素、ヨウ素)または置換スルホニルオキシ(例、メシルオキシ、トシルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシなど)があげられ、 Y で示されるハロゲンとしては、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。

以下にそれぞれの製造法について詳述する。

A法

本法ではフェノール誘導体(Ⅰ-1)を塩基(例、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)の存在下に $R^{10}-X$ (Ⅱ)と反応させて(Ⅰ-2)を製造する。本反応は適宜の溶媒(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。(Ⅱ)の使用量は(Ⅰ-1)に対して過剰に用いることが好ましい。反応時間は、通常0.5~30時間、好ましくは1~10時間である。

B法

本法では化合物(Ⅰ-3)を酸(例、塩酸、硫酸、硝酸、酢酸、シュウ酸など)の存在下にベン

方法に従えばよく、例えば新実験化学講座14、有機化合物の合成と反応(Ⅱ)(丸善、1977年)などに記載された方法、例えば、溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ニトロベンゼン、ニトロメタン、二硫化炭素あるいはこれらの混合溶媒、などがあげられる。ルイス酸としては、例えば、フッ化水素、硫酸、リン酸、無水リン酸、塩化アルミニウム、四塩化スズ、塩化亜鉛等があげられる。ルイス酸の使用量は化合物(Ⅰ-3)1モルに対し1~10モル程度が好ましい。反応温度はいずれの場合も約 $-20^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は、通常0.5~100時間、好ましくは約1~30時間である。

D法

本法ではB法、C法で製造した化合物(Ⅰ-4)

ジアルコール誘導体(Ⅲ)と反応させて(Ⅰ-4)を製造する。本反応は適宜の溶媒(例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど)中、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ で行われる。(Ⅲ)の使用量は(Ⅰ-3)に対して過剰に用いることが好ましい。反応時間は、通常0.5~50時間、好ましくは1~15時間である。

C法

本法では、一般式(Ⅰ-3)で表される化合物を適当な溶媒中、あるいは溶媒なしで、適当なルイス酸の存在下化合物(Ⅳ)と反応させることによりベンゾフェノン誘導体(Ⅰ-5)を合成する。

本法の(Ⅰ-3)と(Ⅳ)の反応は通常のフリーデル-クラフツ(Friedel-Crafts)反応と同様に行われる。該合成手段は、任意の公知の

および(Ⅰ-5)のうちのエステル誘導体(Ⅰ-6)を加水分解反応に付しカルボン酸誘導体(Ⅰ-7)を製造する。本加水分解反応は常法に従い、酸または塩基の存在下溶媒中で行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトンなどと水の混合溶媒を適宜用いることができる。塩基としては例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどが用いられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸等が用いられる。酸または塩基は化合物(Ⅰ-6)に対して過剰(塩基:1.2~6当量、酸:2~50当量)に用いることが好ましい。本反応は通常 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われる。反応時間は通常10分~10時間、好ましくは0.5~5時間である。

E 法

本法ではカルボン酸誘導体(Ⅰ-7)をアミド化して化合物(Ⅰ-8)を製造する。カルボン酸誘導体(Ⅰ-7)とアミン誘導体(Ⅴ)との反応は、それ自体公知の方法で行うことができ、例えば(Ⅰ-7)とアミン誘導体(Ⅴ)をジシクロヘキシルカルボジイミドなどで直接縮合させる方法あるいは(Ⅰ-7)の反応性誘導体、例えば酸無水物、酸ハライド(酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリドあるいは混合酸無水物(例、メチル炭酸との無水物、エチル炭酸との無水物、イソブチル炭酸との無水物など)などを(Ⅴ)と適宜反応させる方法などが用いられる。これらのうち最も簡便な方法は(Ⅰ-7)の酸ハライドあるいは混合酸無水物を用いる方法である。酸ハライドを用いる場合、反応は通常溶媒(例、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合物など)中、塩基(例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウ

素)で反応は接触水素添加により有利に行われる。本反応はパラジウム黒、パラジウム-カーボン、ラネーニッケル、酸化白金等の触媒の存在下に適宜の溶媒中(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等)、水素気流下(1気圧~150気圧、好ましくは1~50気圧)に行われる。反応温度は-20℃~150℃、好ましくは0℃~80℃である。反応時間は通常0.5~20時間、好ましくは1~10時間である。

G 法

本法はA法と同様に行われる。

以上のA~G製造法により得られる目的物(Ⅰ-2)、(Ⅰ-4)、(Ⅰ-5)、(Ⅰ-7)、(Ⅰ-8)、(Ⅰ-10)、(Ⅰ-11)は、公知の手段たとえば溶媒抽出、液性変換、転溶、ろ過、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により単離、精製することができる。また、得られたこれら目的物が遊離形である場合は、必要に応じ

ム、炭酸カリウムなど)の存在下に-10℃~+50℃で行われ、(Ⅴ)の使用量は(Ⅰ-7)1モルに対して1~1.2モルである。混合酸無水物を用いる場合は、まず(Ⅰ-7)とクロル炭酸エステル(例、クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルなど)を塩基(例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)の存在下に適宜の溶媒(例、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合物など)中、-10℃~+30℃で反応させるのが好ましく、(Ⅴ)の使用量は(Ⅰ-7)1モルに対して1~1.2モルである。反応時間は通常10分~5時間である。

F 法

本法ではB法、C法で製造した化合物(Ⅰ-4)および(Ⅰ-5)のうちのベンジルエーテル体(Ⅰ-9)を脱ベンジル基反応に付しフェノール誘導体(Ⅰ-10)を製造する。本ベンジル基除

去は常法に従って下記のごとき塩に変換することができ、目的物が塩で得られる場合には常法に従って遊離形にすることもできる。

本発明の化合物(Ⅰ)の薬理学的に許容される塩としては、たとえば、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、酢酸塩、クエン酸塩などが挙げられる。

また、化合物(Ⅰ)の毒性については、例えば実施例No. 19で合成した化合物を300mg/kgの割合でマウスに経口投与しても死亡例は認められなかった。

上記したように、本発明における化合物(Ⅰ)は、すぐれた骨吸収抑制作用を有し、かつ毒性が低い。

従って、本発明の化合物(Ⅰ)は、哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、牛、豚、ヒト等)の骨粗鬆症の予防または治療に用いることができる。

本化合物(Ⅰ)(上記薬理学的に許容される塩を形成している場合も含む)を人に投与する場合、投与方法は経口的、非経口的いずれのルートによ

てもよい。経口投与のための組成物としては、固体または液体の剤形、具体的には錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などがあげられる。かかる組成物は自体公知の方法によって製造され製剤分野において通常用いられる担体もしくは賦形剤を含有するものである。例えば、錠剤用の担体、賦形剤としては乳糖、でんぷん、蔗糖、ステアリン酸マグネシウムなどがあげられる。

非経口投与のための組成物としては、たとえば注射剤、坐剤などがあげられ、注射剤は皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤などの剤形を包含する。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち化合物(I)を通常注射剤に用いられる無菌の水性もしくは油性液に懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、等張液などがあげられ、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤などと併用してもよ

い。油性液としてはゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤としては安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどを併用してもよい。調製された注射液は通常適当なアンプルに充填される。

本化合物(I)またはその塩を骨粗鬆症予防治療剤として使用する場合、成人1日当たりの投与量は、経口投与の場合1～500 mg、好ましくは10～150 mgである。

(発明の効果)

本発明の組成物は、強い骨吸収抑制作用を有し骨に直接作用して骨代謝を改善する。

また、化合物(I)およびその塩は低毒性なので骨粗鬆症の予防治療薬としてきわめて有用である。

つぎに化合物(I)の骨吸収抑制作用の測定法および結果を示す。

(骨吸収抑制作用)

骨吸収作用の測定はロイスの方法〔ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (J. Clin. Invest.) 44, 103-116 (1965)〕によった。すなわち、妊娠19日目

のSprague-Dawley系ラット1匹に ^{45}Ca (カルシウムの同位元素、 CaCl_2 溶液)を50 μCi 皮下注射し、翌日開腹し、無菌的に胎児ラットを取り出し、解剖顕微鏡下で胎児ラットの左右の前腕骨(桡骨、尺骨)を髄幹より切り離し、さらに可能な限り結合組織、軟骨を除いて骨培養サンプルとした。骨を一片ずつ0.6 mlのBGJbメディウム(Fitton-Jackson modification [GIBCO Laboratories (米国)])に牛血清アルブミン、2 mg/mlを含む中で37°Cで24時間培養した後、化合物を10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように加えた上記メディウムでさらに2日間培養をつづけた後、メディウム中の ^{45}Ca の放射活性と骨中の ^{45}Ca の放射活性を測定し、次式に従って骨からメディウム中へ放出した ^{45}Ca の比率(%)を求めた。

骨からメディウム中へ放出した ^{45}Ca の比率(%)

$$= \frac{\text{メディウム中の}^{45}\text{Caのカウンタ}}{\text{メディウム中の}^{45}\text{Caのカウンタ} + \text{骨中の}^{45}\text{Caのカウンタ}} \times 100$$

同腹の胎児から得た骨を化合物を加えないで同

様に2日間培養したものを対象群とした。各群5個の骨から得られた値の平均値±標準偏差を求め、この値の対象群の値に対する比率(%)を求め第1表に示した。

実施例1

3,4-メチレンジオキシフェノール(27.6 g)を2 N NaOH(110 ml)に溶かし、硫酸ジメチル(25.2 g)を40～45°Cで滴下した。さらに2 N NaOH(55 ml)及び硫酸ジメチル(12.6 g)を加え、同温度で3時間かきまぜたのち、反応液をエーテルで抽出した。エーテル層は水洗、乾燥(MgSO_4)後、減圧下に蒸留し、5-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソール(25.8 g, 84.7%)を得た。無色油状物。Bp. 74-75°C/0.5 mmHg. NMR(δ ppm in CDCl_3): 3.72(3H, s), 5.88(2H, s), 6.30(1H, dd, $J=2$ and 9 Hz), 6.47(1H, d, $J=2$ Hz), 6.68(1H, d, $J=9$ Hz)。

実施例2

実施例1と同様にして5-エトキシ-1,3-

ベンゾジオキソールを得た。無色油状物。収率 80%。NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.35 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.92 (2H, q, $J=7$ Hz), 5.91 (2H, s), 6.29 (1H, dd, $J=3$ and 9 Hz), 6.47 (1H, d, $J=3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=9$ Hz)。

実施例 3

実施例 1 と同様にして 6-エトキシ-1, 4-ベンゾジオキサンを得た。無色油状物。収率 78%。NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.37 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.93 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.23 (4H, s), 6.40 (1H, dd, $J=3$ and 9 Hz), 6.47 (1H, d, $J=3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=9$ Hz)。

実施例 4

3, 4-メチレンジオキシフェノール (9.7 g), K_2CO_3 (14.5 g)、臭化イソプロピル (12.9 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) の混合物を 70°C で 2 時間かきまぜたのち、反応液を水 (200 ml) に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、

(5 ml) の混合物を 2 時間還流下に加熱した。反応液を減圧下に濃縮、残留物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧下に溶媒を留去し、6-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-1, 3-ベンゾジオキソール-5-オール (0.28 g, 8.8%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。Mp 136-137°C。

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_8$ としての計算値: C, 64.14; H, 5.70

分 析 値: C, 63.84; H, 5.71

実施例 7~13

同様にして第 2 表の化合物を得た。

実施例 14

5-メトキシ-1, 3-ベンゾジオキソール (1.52 g) および 3, 4-ジメトキシベンゾイルクロリド (4.0 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷冷下無水 SnCl_4 (3.1 g) を滴下した。混合物は室温で 1 時間かきまぜた後、1.2 N

減圧下に蒸留し、5-イソプロポキシ-1, 3-ベンゾジオキソール (9.2 g, 73%) を得た。無色油状物。Bp. 93-94°C/1 mmHg、NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.27 (6H, d, $J=7$ Hz), 4.35 (1H, m), 5.86 (2H, s), 6.30 (1H, dd, $J=2$ and 7 Hz), 6.46 (1H, d, $J=2$ Hz), 6.65 (1H, d, $J=9$ Hz)。

実施例 5

実施例 4 と同様にして 5-ブトキシ-1, 3-ベンゾジオキソールを得た。無色油状物。収率 89%。Bp. 112-120°C/1.5 mmHg、NMR (δ ppm in CDCl_3): 0.95 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.24-1.86 (4H, m), 3.87 (2H, t, $J=7$ Hz), 5.92 (2H, s), 6.29 (1H, dd, $J=2$ and 9 Hz), 6.47 (1H, d, $J=2$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=9$ Hz)。

実施例 6

3, 4-メチレンジオキシフェノール (1.38 g)、3, 4, 5-トリメトキシベンジルアルコール (1.98 g)、ギ酸 (10 ml) 及び酢酸

HCl (20 ml) を氷冷下に滴下した。有機層を分取し、水洗後、乾燥 (MgSO_4) した。減圧下に溶媒を留去し、2, 3', 4'-トリメトキシ-4, 5-メチレンジオキシベンゾフェノン (2.6 g, 82.0%) を得た。エタノールから再結晶した。無色プリズム晶。Mp 138-139°C。

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_8$ としての計算値: C, 64.65; H, 5.10

分 析 値: C, 64.67; H, 5.08

実施例 15~46

実施例 14 と同様にして第 3 表の化合物を得た。

実施例 47

4-(2-エトキシ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸メチル (4.59 g) をメタノール (45 ml) に懸濁し、2 N KOH (21 ml) を加え還流下に 1 時間かきまぜた。反応液を水 (200 ml) に注ぎ、エーテルで抽出した。水層を濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗後、乾燥 (MgSO_4) し、減圧下に溶媒を留去、4-(2-エトキシ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸 (4.28 g,

98%)を得た。エタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。Mp 220-221°C。

$C_{17}H_{14}O_8$ としての計算値：C, 64.97; H, 4.49
分 析 値：C, 65.12; H, 4.50

実施例48

4'-ベンジルオキシ-2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾフェノン(6g)を酢酸エチル(250 ml)に溶かし、5% Pd/C (50% wet, 1g)を加え常温常圧で接触還元付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より4-(2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾイル)フェノール(2g, 44%)を得た。酢酸エチルから再結晶した。淡黄色針状晶。Mp 182-183°C。

$C_{16}H_{14}O_8$ としての計算値：C, 67.13; H, 4.93
分 析 値：C, 67.15; H, 4.97

実施例49

4-(2-エトキシ-4,5-メチレンジオキ

分 析 値：C, 70.18; H, 6.50

実施例51

4-(2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸(1.26g)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶かし、塩化オキザリル(0.61g)を加え室温で3.5時間かきまぜた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(8 ml)に溶かした。一方、アミノホスホン酸ジエチル(2.45g)をテトラヒドロフラン(40 ml)に溶かし、氷冷下油性水素化ナトリウム(60%, 0.32g)を加えて30分間かきまぜた。この混合物に、前記の溶液を0°Cに加え30分間氷冷下にかきまぜた。反応混合物を水(250 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N HCl、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、減圧下に溶媒を留去、N-(ジエトキシホスホリル)-4-(2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸アミド(1.31g, 73%)を得た。エタノールから再結晶した。

シベンゾイル)フェノール(0.7g)、イソプロピルブロミド(0.45g)、炭酸カリウム(0.51g)及びN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を70°Cで1時間かきまぜた。反応液を水(50 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗後、乾燥(MgSO₄)し、減圧下に溶媒を留去、2-エトキシ-4'-イソプロポキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾフェノン(0.54g, 68%)を得た。イソプロピルエーテルから再結晶した。無色板状晶。Mp 86-87°C。

$C_{19}H_{20}O_8$ としての計算値：C, 69.50; H, 6.14
分 析 値：C, 69.41; H, 6.16

実施例50

実施例49と同様にして4'-ブトキシ-2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾフェノンを得た。収率57%。イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。Mp 63-64°C。

$C_{20}H_{22}O_8$ としての計算値：C, 70.16; H, 6.48

淡黄色針状晶。Mp 168-169°C。

$C_{21}H_{24}NO_8P$ としての計算値

: C, 56.13; H, 5.38; N, 3.12

分 析 値：C, 56.30; H, 5.32; N, 3.00

実施例52

4-(2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸(0.94g)をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶かし、塩化オキザリル(0.46g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)を加え室温で3.5時間かきまぜた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン(6 ml)に溶かした。この溶液を、4'-アミノフェニルホスホン酸ジエチル(1.03g)、トリエチルアミン(0.33g)およびテトラヒドロフラン(30 ml)の混合物に加え、室温で30分間かきまぜた。反応混合物を水(200 ml)に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は1N HCl、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄後、乾燥(MgSO₄)し、減圧下に溶媒を留去、N-(ジエトキシホスホリルフェニル)

-4-(2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸アミド(1.36g, 87%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。淡黄色針状晶。Mp 190-191℃。

$C_{27}H_{28}NO_8P$ としての計算値

: C, 61.71; H, 5.37; N, 2.67

分析値: C, 61.74; H, 5.34; N, 2.55

実施例 5 3

実施例 5 2 と同様にして、N-(ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-4-(2-エトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾイル)安息香酸アミドを得た。収率 43%、エタノール-ヘキサンから再結晶した。淡黄色針状晶。Mp 166-168℃。

$C_{28}H_{30}NO_8P$ としての計算値

: C, 62.33; H, 5.60; N, 2.60

分析値: C, 62.11; H, 5.64; N, 2.48

実施例 5 4

実施例 1 4 と同様にして、2, 3', 4', 5'-テトラエトキシ-4,5-メチレンジオキシベンゾ

リ 200 mg の錠剤を製造した。

製剤例 2

(1) 化合物(実施例 24 で得られた化合物)	50 mg
(2) コーンスターチ	30 mg
(3) 乳糖	113.4 mg
(4) ヒドロキシセルロース	6 mg
(5) 水	(0.03 ml)
(6) ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
(7) セルロースアセテートフタレート	10 mg
(8) アセトン	(0.2 ml)
計	210 mg

上記組成のうち、(1), (2), (3), (4), (5)及び(6)を用い製剤例 1 と同様にして錠剤を製造した。この錠剤に(7)のアセトン溶液をハーコーター(フロイント社製)でフィルムコートし、1錠あたり210 mg の腸溶錠を製造した。

製剤例 3

カプセル中の組成

(1) 化合物C(実施例 48 で得られた化合物)	30 mg
(2) コーンスターチ	40 mg

フェノンを得た。エタノールから再結晶、融点 137-138℃。

実施例 5 5 ~ 6 2

実施例 5 2 と同様にして、第 4 表の化合物を得た。

製剤例 1

錠剤

1錠中の組成

(1) 化合物(実施例 12 で得られた化合物)	50 mg
(2) コーンスターチ	30 mg
(3) 乳糖	113.4 mg
(4) ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
(5) 水	(0.03 ml)
(6) ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg
計	200 mg

上記の組成のうち、(1), (2), (3)及び(4)を混合し、それに水を加え練合を行った後、40℃、16時間真空乾燥し、乳糖で粉砕し、16メッシュの篩を通して顆粒とした。この顆粒に(6)を加え混合し、ロータリー式打錠機(菊水製作所製)で1錠あた

(3) 乳糖	74 mg
(4) ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
(5) 水	(0.02 ml)
計	150 mg

上記の組成のうち、(1), (2), (3)及び(4)を混合し、それに水を加え練合を行った後40℃、16時間真空乾燥し乳糖で粉砕し、16メッシュの篩を通して顆粒とした。この顆粒をカプセル充填機(イタリヤ、ザナシー社製)でゼラチン3号カプセルに充填し、カプセル剤を製造した。

製剤例 4

(1) 化合物(実施例 53 で得られた化合物)	5 mg
(2) サリチル酸ナトリウム	50 mg
(3) 塩化ナトリウム	180 mg
(4) メタ重亜硫酸ナトリウム	20 mg
(5) メチルパラベン	36 mg
(6) プロピルパラベン	4 mg
(7) 注射用蒸留水	(2 ml)
計	295 mg

上記の組成のうち、(2), (3), (4), (5)及び(6)を混

第 1 表

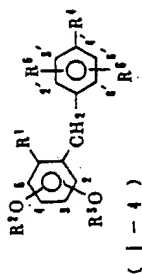
実施例 No.	骨吸収抑制作用 (コントロール値に対する%)
6	36.1
8	85.0
12	63.9
13	85.6
14	40.2
18	43.6
19	40.2
21	52.3
22	39.3
26	37.6
27	49.5
28	37.6
30	46.3
31	42.5
37	77.6
40	52.4
43	61.4
45	51.1
46	69.5
48	55.9
52	77.1
53	53.1

拌しながら80℃で上記の約半分の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明化合物をその溶剤中に溶解する。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、適当なフィルターペーパーを用いて減圧濾過することにより減菌して、注射剤を調製する。

(以下余白)

この表より、化合物(I)が優れた骨吸収抑制作用を有していることが明らかである。

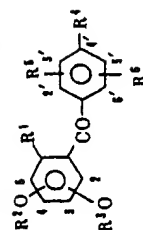
第 2 表



(1-4)

実施例 No.	R ¹	R ² O, R ³ O	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
7	OH	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ O, H, H	58	109-110	イソプロピルエーテル-ヘキサン
8	OH	3,4-OCH ₂ O	5',4'-OCH ₂ O, H	20	141-142	酢酸エチル-ヘキサン
9	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ O, H, H	44	57-58	イソプロピルエーテル-ヘキサン
10	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	27	102-103	エタノール
11	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	3,4'-OCH ₂ O, H	38	103-104	エタノール
12	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ O, H, H	32	33-34	ヘキサン
13	CH ₃ O	3,4-(CH ₂ O) ₂	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	18	64-65	イソプロピルエーテル-ヘキサン

第 3 表



実施例 No.	R ¹	R ² O, R ³ O	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
15	H	3,4-(CH ₂ O) ₂	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	64	120-121	メタノール-水
16	H	2-CH ₂ O 4-CH ₂ O	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	46	90-91	メタノール
17	H	3,4-OCH ₂ O	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	50	124-126	クロロホルム・メタノール
18	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ O, H, H	71	129-130	エタノール
19	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	81	132-133	エタノール
20	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	3',4'-OCH ₂ O, H	71	117-118	エタノール
21	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ , H, H	77	102-103	エタノール

第 3 表 (つづき)

実施 例No.	R ¹	R ² O, R ³ O	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
22	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ O, H, H	86	131-132	エタノール
23	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	C ₂ H ₅ O, H, H	81	104-105	エタノール
24	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	3',4'-(CH ₃ O) ₂ , H	85	144-145	エタノール
25	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	82	128-129	エタノール
26	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	3',4'-OCH ₂ O, H	78	117-118	エタノール
27	(CH ₃) ₂ CHO	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ O, H, H	31	56-57	イソプロピルエー テル-ヘキサン
28	(CH ₃) ₂ CHO	3,4-OCH ₂ O	3',4'-(CH ₃ O) ₂ , H	80	138-139	エタノール
29	(CH ₃) ₂ CHO	3,4-OCH ₂ O	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	64	133-134	エタノール
30	(CH ₃) ₂ CHO	3,4-OCH ₂ O	3',4'-OCH ₂ O, H	49	86-87	エタノール
31	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₃ O, H, H	67	62-63	イソプロピルエー テル-ヘキサン
32	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	3',4'-(CH ₃ O) ₂ , H	83	105-106	エタノール

第 3 表 (つづき)

実施 例No.	R ¹	R ² O, R ³ O	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
33	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	80	107-108	エタノール
34	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	3',4'-OCH ₂ O, H	74	100-101	エタノール
35	CH ₃ O	3,4-(CH ₃ O) ₂	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	80	146-147	エタノール
36	C ₂ H ₅ O	3,4-(C ₂ H ₅ O) ₂	CH ₃ O, H, H	86	106-107	エタノール
37	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	CF ₃ O, H, H	53	油状物 (注1)	
38	(CH ₃) ₂ CHO	3,4-OCH ₂ O	CF ₃ O, H, H	28	油状物 (注2)	
39	CH ₃ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₂ POC(C ₂ H ₅) ₂ , H, H	28	86-87	酢酸エチル-イソ プロピルエーテル
40	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	COOCH ₃ , H, H	46	108-109	エタノール
41	C ₂ H ₅ O	3,4-OCH ₂ O	C ₂ H ₅ CH ₂ O, H, H	44	108-109	エタノール
42	CH ₃ O	3,4-(CH ₃ O) ₂	3',4',5'-(CH ₃ O) ₃	80	146-147	エタノール
43	C ₂ H ₅ O	3,4-O(CH ₂) ₂ O	CH ₃ O, H, H	80	104-105	エタノール
44	C ₂ H ₅ O	3,4-O(CH ₂) ₂ O	C ₂ H ₅ O, H, H	79	111-112	エタノール

註1) NMR(δ ppm in CDCl₃) : 3.60(3H, s), 5.99(2H, s), 6.55(1H, s), 6.92(1H, s), 7.22(2H, d, $J=9$ Hz), 7.79(2H, d, $J=9$ Hz)

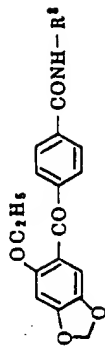
註2) NMR(δ ppm in CDCl₃) : 0.96(6H, d, $J=6$ Hz), 4.22(1H, m), 5.99(2H, s), 6.49(1H, s), 6.99(1H, s), 7.22(2H, d, $J=9$ Hz), 7.76(2H, d, $J=9$ Hz)

(以下余白)

第 3 表 (つづき)

実施 例No.	R ¹	R ² O, R ³ O	R ⁴ , R ⁵ , R ⁶	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
45	C ₂ H ₅ O	3,4-O(CH ₂) ₂ O	3',4'-(CH ₃ O) ₂ , H	77	143-144	エタノール
46	C ₂ H ₅ O	3,4-(C ₂ H ₅ O) ₂	3',4'-(CH ₃ O) ₂ , H	82	111-112	エタノール

第 4 表



実施例 No.	R ³	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
55		79	140-141	ジクロロメタン- イソプロピルエーテル
56		42	257-258	エタノール
57		95	174-175	ジクロロメタン- イソプロピルエーテル

第 4 表 (つづき)

実施例 No.	R ³	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶溶媒
58		51	198-199	ジクロロメタン- 酢酸エチル
59		35	254-255	ジクロロメタン- 酢酸エチル
60		57	215-216	ジクロロメタン- 酢酸エチル
61		83	196-197	ジクロロメタン- 酢酸エチル
62		58	186-187	ジクロロメタン- 酢酸エチル